

lek. Paweł Rogalski

tytuł pracy: „**Zaburzenia hemostazy a występowanie krwawień żylakowych z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z marskością wątroby**”

Streszczenie

Wstęp

Krwawienie z żylaków przełyku i żylaków żołądka jest obok wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej jednym z najcięższych powikłań marskości wątroby. Dotychczas opisano kilka czynników predykcyjnych krwawień żylakowych u pacjentów z marskością wątroby. Należą do nich: gradient ciśnień żylnych w wątrobie (*hepatic venous pressure gradient*, HVPG), wielkość żylaków i ich lokalizacja, obecność czerwonych znamion na żylakach, stopień zaawansowania niewydolności wątroby i współwystępowanie raka wątrobowo-komórkowego oraz przebyte wcześniej krwawienie żylakowe. Związek zaburzeń hemostazy z występowaniem krwawień żylakowych u pacjentów z marskością wątroby pozostaje niejasny, a rutynowe korygowanie koagulopatii w tej grupie chorych nie jest zalecane ze względu na brak jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania. Wiadomo również, że u pacjentów z marskością wątroby wyniki rutynowych badań układu krzepnięcia takich jak czas protrombinowy (*prothrombin time*, PT) i czas aktywowanej częściowej tromboplastyny (*activated partial-thromboplastin time*, APTT), nie korelują z występowaniem krwawień po zabiegach inwazyjnych. W przeprowadzonych badaniach nie wykazano związku pomiędzy wydłużeniem PT i APTT a występowaniem krwawień z przewodu pokarmowego. Ograniczona przydatność tych testów, do oceny ryzyka krwawienia, u pacjentów z marskością wątroby, jest najprawdopodobniej związana z brakiem możliwości oceny za ich pomocą zmian kompensacyjnych zachodzących w układzie hemostazy w przebiegu marskości wątroby. Zaburzenia te obejmują m.in. obniżenie aktywności antykoagulantów i wzrost aktywności czynnika von Willebranda. Wyniki tych badań nie odzwierciedlają również wpływu zmian liczby i funkcji płytek krwi na formowanie skrzepu, ani zaburzeń fibrynolizy występujących w przebiegu marskości wątroby.

Cel pracy

Celem badania było porównanie zaburzeń hemostazy stwierdzanych u chorych z marskością wątroby po przebytym, co najmniej 3 tygodnie wcześniej krwawieniu żylakowym oraz u chorych z marskością wątroby i średnimi-dużymi żylakami przełyku lub żołądka, którzy nigdy nie mieli objawów ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Pacjenci i metody

Badanie przeprowadzono u 58 chorych, w tym u 23 kobiet i 35 mężczyzn z marskością wątroby rozpoznaną na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych. U wszystkich chorych wykonano podstawowe badania laboratoryjne w tym rutynowe badania układu krzepnięcia. W każdej z badanych grup wykonywano tromboelastometrię (Rotem Gamma®) z aktywacją wewnątrzpochodnego (INTEM) i zewnątrzpochodnego (EXTEM)

szlaku hemostazy we krwi pełnej. Efektywność hemostazy osoczowej oceniano przeprowadzając tromboelastometrię po uprzedniej inaktywacji płytek krwi cytochalazyną D (FIBTEM). Dodatkowo w celu oceny aktywności endogennych heparynoidów wykonywano tromboelastometrię z dodatkiem heparynazy (HEPTTEM). W przypadku uzyskania wyników wskazujących na nadmierną fibrynolizę, w celu potwierdzenia tego zaburzenia przeprowadzano zmodyfikowaną tromboelastometrię z kwasem traneksamowym (APTEM). Badanie agregacji płytek krwi przeprowadzono na analizatorze Multiplate®, po aktywacji płytek krwi adenozynodifosforanem (ADP). Wykonano również pomiar generacji trombiny (Trombopath®) przed (ThP-B) i po aktywacji białka C (ThP-A). Niezależnie w obu grupach przeprowadzono badania aktywności wybranych czynników krzepnięcia i antytrombiny.

Wyniki

Do badania włączono 58 – pacjentów (n=32, grupa bez wcześniejszych krwawień; n=26, grupa po przebytych krwawieniach żylakowych). Wyniki rutynowych badań układu krzepnięcia (PT, APTT, stężenie fibrynogenu i liczba płytek krwi) oraz aktywność czynnika VII różniły się statystycznie pomiędzy badanymi grupami, sugerując istnienie profilu prokrwotocznego w grupie pacjentów po przebytych krwawieniach. Ponadto w grupie chorych po przebytych krwawieniach, w teście FIBTEM (po zahamowaniu aktywności płytek krwi) obserwowano gorsze właściwości powstającego skrzepu, o czym świadczyły niższe wartości parametrów MCF (*maximum clot firmness*) i A (*amplitude*). Mimo to efektywność hemostazy oraz fizyczne właściwości skrzepu oceniane za pomocą tromboelastometrii w teście INTEM i EXTEM w obu badanych grupach były porównywalne. Świadczy to o kompensacyjnej roli płytek krwi w grupie chorych po przebytych krwawieniach. Wyniki agregometrii w obu grupach również były porównywalne pomimo mniejszej liczby płytek w Grupie 2 co wskazywało na większą efektywność agregacji płytek krwi. Również badania hemostazy osoczowej po inaktywacji płytek krwi potwierdziły ich większy udział w formowaniu skrzepu u pacjentów po przebytych krwawieniach żylakowych.

W badaniu wykazano ponadto, że obniżonej aktywności czynnika VII towarzyszyło statystycznie obniżenie aktywności antytrombiny oraz znacznie podwyższona aktywność czynnika VIII i czynnika von Willebranda. Przeprowadzone badania czynników krzepnięcia i naturalnych antykoagulantów wskazywały na pozostawanie hemostazy osoczowej w stanie równowagi, co potwierdzają wyniki pomiaru generacji trombiny - porównywalna wartość Th-P A w teście Trombopath® po aktywacji szlaku białka C.

Aktywność antykoagulantów korelowała ze stopniem zaawansowania niewydolności wątroby wyrażonym w skali Child-Turcotte-Pugh oraz z wartością wskaźnika MELD.

Wniosek

Uzyskane wyniki nie potwierdzają wpływu zaburzeń hemostazy na występowanie krwawień żylakowych u pacjentów z marskością wątroby. W badaniu wykazano złożony charakter zaburzeń krzepnięcia w tej grupie chorych. Pozostawanie układu hemostazy w stanie równowagi może wynikać zarówno z jednoczesnego obniżenia aktywności prokoagulantów i antykoagulantów osoczowych jak i kompensacyjnej roli płytek krwi.